

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek je predmet dodatnog praćenja. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

### 1. NAZIV LIJEKA

Mounjaro 2,5 mg otopina za injekciju u bočici  
Mounjaro 5 mg otopina za injekciju u bočici  
Mounjaro 7,5 mg otopina za injekciju u bočici  
Mounjaro 10 mg otopina za injekciju u bočici  
Mounjaro 12,5 mg otopina za injekciju u bočici  
Mounjaro 15 mg otopina za injekciju u bočici

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mounjaro 2,5 mg otopina za injekciju u bočici  
Jedna bočica sadrži 2,5 mg tirzepatida u 0,5 ml otopine.

Mounjaro 5 mg otopina za injekciju u bočici  
Jedna bočica sadrži 5 mg tirzepatida u 0,5 ml otopine.

Mounjaro 7,5 mg otopina za injekciju u bočici  
Jedna bočica sadrži 7,5 mg tirzepatida u 0,5 ml otopine.

Mounjaro 10 mg otopina za injekciju u bočici  
Jedna bočica sadrži 10 mg tirzepatida u 0,5 ml otopine.

Mounjaro 12,5 mg otopina za injekciju u bočici  
Jedna bočica sadrži 12,5 mg tirzepatida u 0,5 ml otopine.

Mounjaro 15 mg otopina za injekciju u bočici  
Jedna bočica sadrži 15 mg tirzepatida u 0,5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Šećerna bolest tipa 2

Mounjaro je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedovoljno dobro kontroliranom šećernom bolešću tipa 2, kao dodatak dijeti i tjelovježbi:

- kao monoterapija kad se primjena metformina ne smatra prikladnom zbog nepodnošljivosti ili kontraindikacija;
- kao dodatna terapija uz druge lijekove za liječenje šećerne bolesti.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na primjenu u kombinaciji s drugim lijekovima, učinke na regulaciju glikemije i ispitivane populacije vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

#### Kontrola tjelesne težine

Mounjaro je kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i pojačanoj tjelesnoj aktivnosti indiciran za kontrolu tjelesne težine, uključujući smanjenje i održavanje tjelesne težine, u odraslih osoba kojima je početni indeks tjelesne mase (ITM):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (pretilost) ili
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  i  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog popratnog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom (npr. hipertenzije, dislipidemije, opstruktivne apneje u snu, kardiovaskularne bolesti, predijabetesa ili šećerne bolesti tipa 2).

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Početna doza tirzepatida je 2,5 mg jedanput na tjedan. Nakon 4 tjedna dozu treba povećati na primjenu 5 mg jedanput na tjedan. Doza se po potrebi može povećavati u koracima od 2,5 mg nakon najmanje 4 tjedna primjene trenutne doze.

Preporučene doze održavanja su 5 mg, 10 mg i 15 mg.

Maksimalna doza je 15 mg jedanput na tjedan.

Kad se tirzepatid dodaje postojećoj terapiji metforminom i/ili inhibitorom suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. sodium glucose co transporter 2, SGLT2), može se nastaviti s primjenom dotadašnje doze metformina i/ili inhibitora SGLT2.

Kad se tirzepatid dodaje postojećoj terapiji sulfonilurejom i/ili inzulinom, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje ili inzulina radi smanjenja rizika od hipoglikemije. Za prilagodbu doze sulfonilureje i inzulina potrebna je samokontrola razine glukoze u krvi. Prilikom smanjivanja doze inzulina preporučuje se pristup korak po korak (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

### Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu, treba je primijeniti što je prije moguće unutar 4 dana od propuštene doze. Ako je prošlo više od 4 dana, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu primijeniti prema uobičajenom rasporedu. U oba slučaja bolesnici nakon toga mogu nastaviti s uobičajenom primjenom lijeka jedanput na tjedan.

### Promjena rasporeda primjene

Ako je potrebno, dan tjedne primjene može se promijeniti, pod uvjetom da interval između dviju doza iznosi najmanje 3 dana.

### Posebne populacije

Starije osobe, spol, rasa, etničko porijeklo ili tjelesna težina

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi, spola, rase, etničkog porijekla ili tjelesne težine (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Dostupni su samo vrlo ograničeni podaci za bolesnike u dobi od  $\geq 85$  godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, uključujući bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti. Iskustvo s primjenom tirzepatida u bolesnika s teškim oštećenjem

bubrežne funkcije i završnim stadijem bubrežne bolesti je ograničeno. Potreban je oprez kad se ti bolesnici liječe tirzepatidom (vidjeti dio 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Iskustvo s primjenom tirzepatida u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije je ograničeno. Potreban je oprez kad se ti bolesnici liječe tirzepatidom (vidjeti dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tirzepatida u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Mounjaro se primjenjuje supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili nadlakticu.

Doza se može primijeniti u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima.

Mjesto injiciranja treba mijenjati pri svakoj dozi. Ako bolesnik injicira i inzulin, Mounjaro treba primijeniti u različito mjesto injiciranja.

Bolesnicima treba savjetovati da prije primjene lijeka pažljivo pročitaju upute za uporabu koje su priložene uz uputu o lijeku.

#### Bočica

Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti obučeni za pravilnu tehniku supkutane injekcije prije primjene lijeka Mounjaro.

Za dodatne informacije prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Akutni pankreatitis

Tirzepatid se nije ispitivao u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi pa se u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

U bolesnika liječenih tirzepatidom prijavljen je akutni pankreatitis.

Bolesnike treba upozoriti na simptome akutnog pankreatitisa. Posumnja li se na pankreatitis, potrebno je prekinuti liječenje tirzepatidom. Ako se dijagnoza pankreatitisa potvrdi, liječenje tirzepatidom ne smije se ponovno započeti. Ako nisu prisutni drugi znakovi i simptomi akutnog pankreatitisa, povišene vrijednosti gušteračnih enzima nisu same po sebi pretkazatelj akutnog pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

#### Hipoglikemija

U bolesnika koji tirzepatid primjenjuju u kombinaciji s inzulinskim sekretagogom (primjerice sulfonilurejom) ili inzulinom može postojati povećan rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti snižavanjem doze inzulinskog sekretagoga ili inzulina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Gastrointestinalni učinci

Tirzepatid se povezuje s gastrointestinalnim nuspojavama, koje uključuju mučninu, povraćanje i proljev (vidjeti dio 4.8). Te nuspojave mogu dovesti do dehidracije, koja može uzrokovati pogoršanje bubrežne funkcije, uključujući akutno zatajenje bubrega. Bolesnike liječene tirzepatidom treba upozoriti na mogući rizik od dehidracije uslijed gastrointestinalnih nuspojava, te im savjetovati da poduzmu odgovarajuće mjere opreza kako ne bi došlo do deplecije tekućine i poremećaja elektrolita. Na ovo osobito treba obratiti pažnju kod starijih bolesnika koji su podložniji takvim komplikacijama.

#### Teška gastrointestinalna bolest

Tirzepatid se nije ispitivao u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću, uključujući tešku gastroparezu, pa ga u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

#### Dijabetička retinopatija

Tirzepatid se nije ispitivao u bolesnika s neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom koja zahtijeva akutnu terapiju, proliferativnom dijabetičkom retinopatijom ili dijabetičkim makularnim edemom te ga u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez uz odgovarajuće praćenje.

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tirzepatid odgađa pražnjenje želuca te tako može utjecati na brzinu apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Taj učinak, koji dovodi do snižene maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) i produljenog vremena do postizanja vršne koncentracije lijeka u plazmi ( $t_{max}$ ), najizraženiji je u vrijeme uvođenja liječenja tirzepatidom.

Prema rezultatima jednog ispitivanja s paracetamolom, koji se koristio kao ogledni lijek za procjenu učinka tirzepatida na pražnjenje želuca, ne očekuje se da će biti potrebna prilagodba doze većine istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Međutim, preporučuje se pratiti bolesnike koji se liječe peroralnim lijekovima s uskim terapijskim indeksom (npr. varfarin, digoksin), osobito pri uvođenju liječenja tirzepatidom i nakon povećanja doze. Potrebno je razmotriti i rizik od odgođenog učinka kod peroralnih lijekova kod kojih je važan brz početak djelovanja.

#### Paracetamol

Nakon jedne doze tirzepatida od 5 mg maksimalna plazmatska koncentracija ( $C_{max}$ ) paracetamola smanjila se za 50%, dok je medijan  $t_{max}$  nastupio 1 sat kasnije. Učinak tirzepatida na apsorpciju peroralno primijenjenog paracetamola ovisi o dozi i vremenu. Kod niskih doza (0,5 i 1,5 mg) došlo je samo do manje promjene izloženosti paracetamolu. Nakon četiri uzastopne tjedne doze tirzepatida (5/5/8/10 mg) nije opažen učinak na  $C_{max}$  i  $t_{max}$  paracetamola. Nije bilo utjecaja na ukupnu izloženost (AUC). Nije potrebno prilagođavati dozu paracetamola kad se primjenjuje istodobno s tirzepatidom.

#### Oralni kontraceptivi

Primjena kombiniranog oralnog kontraceptiva (0,035 mg etinilestradiola i 0,25 mg norgestimata, proliječka norelgestromina) u prisutnosti jedne doze tirzepatida (5 mg) dovela je do smanjenja  $C_{max}$  i površine ispod krivulje (AUC) oralnog kontraceptiva. Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC etinilestradiola smanjene su za 59% odnosno 20%, uz odgodu  $t_{max}$  za 4 sata. Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC norelgestromina smanjene su za 55% odnosno 23%, uz odgodu  $t_{max}$  za 4,5 sati. Vrijednosti  $C_{max}$  i AUC norgestimata smanjene su za 66% odnosno 20%, uz odgodu  $t_{max}$  za 2,5 sati. Ovo smanjenje izloženosti nakon jedne doze tirzepatida ne smatra se klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

## Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tirzepatida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena tirzepatida tijekom trudnoće te kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

## Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tirzepatid u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tirzepatidom.

## Plodnost

Nije poznat učinak tirzepatida na plodnost u ljudi.

Ispitivanja primjene tirzepatida na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tirzepatid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kad se tirzepatid primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

### 4.8 Nuspojave

#### Sažetak sigurnosnog profila

U 9 završenih ispitivanja faze 3, 7702 bolesnika bila su izložena tirzepatidu u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine glukoze. Najčešće prijavljene nuspojave bile su poremećaji probavnog sustava, uključujući mučninu (vrlo često), proljev (vrlo često), konstipaciju (često) i povraćanje (često). Te su reakcije najčešće bile blage ili umjerene težine, češće su se javljale tijekom razdoblja povećavanja doze, a s vremenom su se smanjivale (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom lijeka zabilježene u kliničkim ispitivanjima prikazane su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i u padajućem nizu prema učestalosti (vrlo često:  $\geq 1/10$ ; često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ; manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ; rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ; vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		reakcije preosjetljivosti		anafilaktična reakcija <sup>#</sup> , angioedem <sup>#</sup>

Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija <sup>1*</sup> kod primjene sa sulfonilurejom ili inzulinom	hipoglikemija <sup>1*</sup> kod primjene s metforminom i inhibitorom SGLT2, smanjen apetit <sup>1</sup>	hipoglikemija <sup>1*</sup> kod primjene s metforminom, smanjenje tjelesne težine <sup>1</sup>	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica <sup>2</sup>		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija <sup>2</sup>		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev	bol u abdomenu, povraćanje, dispepsija, konstipacija, distenzija abdomena, eruktacija, flatulencija, gastroezofagealna refluksna bolest	kolelitijaza, kolecistitis, akutni pankreatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		gubitak kose <sup>2</sup>		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor <sup>†</sup> , reakcije na mjestu injekcije	bol na mjestu injekcije	
Pretrage		ubrzani srčani ritam, povišene vrijednosti lipaze, povišene vrijednosti amilaze	povišene vrijednosti kalcitonina u krvi	

# Iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet \*Hipoglikemija je definirana u nastavku.

† Umor uključuje pojmove: umor, astenija, malaksalost i letargija.

<sup>1</sup> Nuspojava koja se odnosi samo na bolesnike sa šećernom bolesti tipa 2.

<sup>2</sup> Nuspojava koja se uglavnom odnosi na bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću, sa ili bez šećerne bolesti tipa 2.

#### Opis odabranih nuspojava

#### Reakcije preosjetljivosti

U objedinjenim placebom kontroliranim ispitivanjima tirzepatida kod šećerne bolesti tipa 2 prijavljene su reakcije preosjetljivosti, koje su u nekim slučajevima bile teške (npr. urtikarija i ekcem); reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 3,2% bolesnika liječenih tirzepatidom u odnosu na 1,7% bolesnika koji su primali placebo. Nakon stavljanja tirzepatida u promet rijetko su prijavljeni slučajevi anafilaktične reakcije i angioedema.

U objedinjenim placebom kontroliranim ispitivanjima tirzepatida u bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2 prijavljene su reakcije preosjetljivosti, koje su u nekim slučajevima bile teške (npr. osip i dermatitis); reakcije preosjetljivosti prijavljene su u 5,0% bolesnika liječenih tirzepatidom u odnosu na 2,3% bolesnika koji su primali placebo.

#### Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

Klinički značajna hipoglikemija (razina glukoze u krvi  $< 3,0$  mmol/l [ $< 54$  mg/dl] ili teška hipoglikemija [koja zahtijeva pomoć druge osobe]) javila se u 10% - 14% bolesnika (0,14 - 0,16

događaja/bolesnikgodini) kad se tirzepatid primjenjivao kao dodatna terapija uz sulfonilureju, odnosno u 14% - 19% bolesnika (0,43 - 0,64 događaja/bolesnik-godini) kad se tirzepatid primjenjivao kao dodatna terapija uz bazalni inzulin.

Stopa klinički značajne hipoglikemije kod primjene tirzepatida u monoterapiji ili kao dodatne terapije uz drugi oralni antidijabetik iznosila je do 0,04 događaja/bolesnik-godini (vidjeti Tablicu 1 i dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

U kliničkim ispitivanjima faze 3, 10 (0,2%) bolesnika prijavilo je 12 epizoda teške hipoglikemije. Od tih 10 bolesnika, njih 5 (0,1%), koji su kao osnovnu terapiju primali inzulin glargin ili sulfonilureju, prijavilo je po 1 epizodu.

### Gastrointestinalne nuspojave

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 kod šećerne bolesti tipa 2, stope poremećaja probavnog sustava povećavale su se na način ovisan od dozi kod primjene tirzepatida u dozi od 5 mg (37,1%), 10 mg (39,6%) i 15 mg (43,6%) u odnosu na placebo (20,4%). Mučnina se javila u 12,2%, 15,4% odnosno 18,3% bolesnika liječenih tirzepatidom u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg, naspram 4,3% bolesnika koji su primali placebo, a proljev u 11,8%, 13,3% odnosno 16,2% bolesnika liječenih tirzepatidom u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg, naspram 8,9% bolesnika koji su primali placebo. Gastrointestinalne nuspojave većinom su bile blage (74%) ili umjerene (23,3%) težine. Incidencija mučnine, povraćanja i proljeva bila je veća tijekom razdoblja povećavanja doze, a s vremenom se smanjivala.

Liječenje je zbog gastrointestinalnog događaja trajno prekinulo više bolesnika u skupinama liječenima tirzepatidom u dozi od 5 mg (3,0%), 10 mg (5,4%) i 15 mg (6,6%) nego u skupini koja je primala placebo (0,4%).

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2, stope poremećaja probavnog sustava povećavale su se kod primjene tirzepatida u dozi od 5 mg (51,3%), 10 mg (55,2%) i 15 mg (55,6%) u odnosu na placebo (28,5%). Mučnina se javila u 22,1%, 28,8% odnosno 27,9% bolesnika liječenih tirzepatidom u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg naspram 8,3% bolesnika koji su primali placebo, a proljev u 16,9%, 19,3% odnosno 21,7% bolesnika liječenih tirzepatidom u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg naspram 8,0% bolesnika koji su primali placebo. Gastrointestinalne nuspojave većinom su bile blage (63%) ili umjerene (32,6%) težine. Incidencija mučnine, povraćanja i proljeva bila je veća tijekom razdoblja povećavanja doze, a s vremenom se smanjivala.

Liječenje je zbog gastrointestinalnog događaja trajno prekinulo više bolesnika u skupinama liječenima tirzepatidom u dozi od 5 mg (2,0%), 10 mg (4,5%) i 15 mg (4,3%) nego u skupini koja je primala placebo (0,5%).

### Događaji povezani sa žučnim mjehurom

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2, ukupna incidencija kolecistitisa i akutnog kolecistitisa bila je 0,5% za bolesnike liječene tirzepatidom, odnosno 0% za bolesnike koji su primali placebo.

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2, akutnu bolest žučnog mjehura prijavilo je 1,6% bolesnika liječenih tirzepatidom i 1,0% bolesnika koji su primali placebo. Ovi akutni događaji poremećaja žučnog mjehura bili su pozitivno povezani sa smanjenjem tjelesne težine.

### Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima faze 3 kod šećerne bolesti tipa 2 ocjenjivala se prisutnost protutijela na lijek u 5025 bolesnika liječenih tirzepatidom. Kod njih 51,1% razvila su se protutijela na lijek tijekom liječenja. Kod 38,3% ocijenjenih bolesnika, protutijela na lijek nastala tijekom liječenja bila su perzistentna

(protutijela na lijek prisutna tijekom 16 tjedana ili dulje). Njih 1,9% i 2,1% imalo je protutijela koja su neutralizirala djelovanje tirzepatida na receptore inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu (engl. Glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) odnosno glukagonu sličnog peptida-1 (engl. Glucagon-like peptide-1, GLP-1), dok je njih 0,9% odnosno 0,4% imalo neutralizirajuća protutijela na nativni GIP odnosno nativni GLP-1. Nije bilo dokaza izmijenjenog farmakokinetičkog profila ni utjecaja na djelotvornost tirzepatida povezanih s razvojem protutijela na lijek.

U kliničkim ispitivanjima faze 3 prisutnost protutijela na lijek ocjenjivala se u 6206 bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2 koji su bili liječeni tirzepatidom. Kod njih 56,1% razvila su se protutijela na lijek nastala tijekom liječenja (engl. treatment-emergent, TE). Kod 43,1% ocijenjenih bolesnika protutijela na lijek nastala tijekom liječenja bila su perzistentna (protutijela na lijek prisutna tijekom 16 tjedana ili dulje). Njih 2,2% odnosno 2,4% imalo je protutijela koja su neutralizirala djelovanje tirzepatida na receptore inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu (GIP) odnosno glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), dok je njih 0,8% odnosno 0,3% imalo neutralizirajuća protutijela na nativni GIP odnosno nativni GLP-1.

### Srčana frekvencija

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 kod šećerne bolesti tipa 2, liječenje tirzepatidom dovelo je do najveće srednje vrijednosti ubrzanja srčane frekvencije za 3 do 5 otkucaja u minuti. U bolesnika koji su primali placebo, najveća zabilježena srednja vrijednost ubrzanja srčane frekvencije iznosila je 1 otkucaj u minuti.

Postotak bolesnika s promjenom početne srčane frekvencije za  $> 20$  otkucaja u minuti pri 2 ili više uzastopnih posjeta iznosila je 2,1%, 3,8% i 2,9% uz tirzepatid u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg, u odnosu na 2,1% uz placebo.

Mala povećanja srednje vrijednosti PR intervala primijećena su s tirzepatidom u usporedbi s placebo (srednja vrijednost povećanja od 1,4 do 3,2 ms odnosno srednja vrijednost smanjenja od 1,4 ms). Između tirzepatida od 5 mg, 10 mg, 15 mg i placeba nije primijećena razlika u događajima aritmije i poremećaja srčanog provođenja koji su nastali tijekom liječenja (3,8%, 2,1%, 3,7% odnosno 3%).

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2 liječenje tirzepatidom dovelo je do najveće srednje vrijednosti ubrzanja srčane frekvencije za 3 do 5 otkucaja u minuti. U bolesnika koji su primali placebo najveća srednja vrijednost ubrzanja srčane frekvencije iznosila je 1 otkucaj u minuti.

Postotak bolesnika s promjenom početne srčane frekvencije za  $> 20$  otkucaja u minuti pri 2 ili više uzastopnih posjeta iznosio je 1,0%, 2,4% odnosno 3,3% uz tirzepatid u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg, u usporedbi s 0,7% uz placebo.

Uz tirzepatid i placebo opažena su mala povećanja srednje vrijednosti PR intervala (srednja vrijednost povećanja od 0,3 do 1,3 ms odnosno 0,6 ms). Između tirzepatida od 5 mg, 10 mg, 15 mg i placeba nije primijećena razlika u događajima aritmije i poremećaja srčanog provođenja koji su nastali tijekom liječenja (3,9%, 3,1%, 3,6% odnosno 3,3%).

### Reakcije na mjestu injekcije

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 kod šećerne bolesti tipa 2, stope reakcija na mjestu injekcije bile su veće kod primjene tirzepatida (3,2%) u odnosu na placebo (0,4%).

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2 stope reakcija na mjestu injekcije bile su veće uz tirzepatid (7,2%) nego uz placebo (1,8%).

Sveukupno su u ispitivanjima faze 3 najčešći znakovi i simptomi reakcija na mjestu injekcije bili eritem i pruritus. Za bolesnike je najveća težina reakcija na mjestu injekcije bila blaga (91%) ili umjerena (9%). Nijedna reakcija na mjestu injekcije nije bila teška.



## Enzimi gušterače

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 kod šećerne bolesti tipa 2, liječenje tirzepatidom dovelo je do srednjeg povećanja početne vrijednosti gušteračne amilaze za 33% do 38%, a lipaze za 31% do 42%. U bolesnika koji su primali placebo, došlo je do povećanja početne vrijednosti amilaze za 4%, dok nisu opažene promjene vrijednosti lipaze.

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika s ITM-om  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> sa ili bez šećerne bolesti tipa 2 liječenje tirzepatidom dovelo je do srednjeg povećanja početne vrijednosti gušteračne amilaze za 20% do 24%, a lipaze za 29% do 35%. U bolesnika koji su primali placebo došlo je do povećanja početne vrijednosti amilaze za 3,8%, a lipaze za 5,3%.

## Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

### 4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je uvesti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima. U bolesnika može doći do gastrointestinalnih nuspojava, uključujući mučninu. Nema specifičnog protulijeka za predoziranje tirzepatidom. S obzirom na poluvijek tirzepatida (približno 5 dana), možda će biti potrebno dulje vrijeme nadzirati bolesnika tijekom određenog razdoblja i liječiti navedene simptome.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, lijekovi za snižavanje glukoze u krvi, isključujući inzuline, ATK oznaka: A10BX16

### Mehanizam djelovanja

Tirzepatid je dugodjelujući agonist receptora za GIP i GLP-1. Oba receptora su prisutna u endokrinim  $\alpha$  i  $\beta$ -stanicama gušterače, srcu, krvožilju, imunosnim stanicama (leukociti), crijevima i bubrezima. Receptori GIP-a prisutni su i u adipocitima.

Osim toga, i receptori za GIP i receptori za GLP-1 eksprimiraju se u dijelovima mozga važnima za regulaciju apetita.

Tirzepatid je visokoselektivan za ljudske GIP i GLP-1 receptore. Tirzepatid se s visokim afinitetom veže i za GIP i za GLP-1 receptor. Aktivnost tirzepatida na GIP receptoru slična je aktivnosti nativnog hormona GIP. Aktivnost tirzepatida na GLP-1 receptoru manja je u odnosu na nativni hormon GLP-1.

## Regulacija glikemije

Tirzepatid poboljšava regulaciju glikemije tako što putem nekoliko mehanizama snižava koncentracije glukoze natašte i nakon obroka u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

## Regulacija apetita i metabolizam energije

Tirzepatid smanjuje tjelesnu težinu i masu masnog tkiva. Mehanizmi povezani sa smanjenjem tjelesne težine i mase masnog tkiva uključuju smanjenje unosa hrane regulacijom apetita. Klinička ispitivanja pokazuju da tirzepatid smanjuje kalorijski unos i apetit pojačavanjem osjećaja sitosti i punoće želuca te smanjivanjem osjećaja gladi.

## Farmakodinamički učinci

### Lučenje inzulina

Tirzepatid povećava osjetljivost  $\beta$ -stanica gušterače na glukozu. Pospješuje prvu i drugu fazu lučenja inzulina na način ovisan o glukozu.

U ispitivanju utemeljenom na hiperglikemijskoj sponi (engl. clamp) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uspoređivalo se lučenje inzulina uz tirzepatid u odnosu na placebo i semaglutid, selektivni agonist GLP-1 receptora, u dozi od 1 mg. Tirzepatid u dozi od 15 mg pospješio je prvu fazu lučenja inzulina za 466%, a drugu za 302% u odnosu na početne vrijednosti. Kod primjene placeba nije bilo promjena prve i druge faze lučenja inzulina.

### Osjetljivost na inzulin

Tirzepatid poboljšava osjetljivost na inzulin.

Tirzepatid u dozi od 15 mg poboljšao je osjetljivost cijelog tijela na inzulin za 63%, što se mjerilo M-vrijednošću, mjerilom za unos glukoze u tkiva primjenom hiperinzulinemijske euglikemijske sponse. Uz placebo je M-vrijednost bila nepromijenjena.

Tirzepatid smanjuje tjelesnu težinu bolesnika s pretilošću i prekomjernom tjelesnom težinom te onih sa šećernom bolešću tipa 2 (neovisno o tjelesnoj težini), što može pridonijeti poboljšanju osjetljivosti na inzulin. Smanjen unos hrane uz tirzepatid pridonosi smanjenju tjelesne težine. Smanjenje tjelesne težine uglavnom je posljedica smanjene mase masnog tkiva.

## Koncentracija glukagona

Tirzepatid je smanjio koncentracije glukagona natašte i nakon obroka na način ovisan o glukozu. Tirzepatid u dozi od 15 mg smanjio je koncentraciju glukagona natašte za 28%, a AUC glukagona nakon miješanog obroka za 43% u usporedbi s placebom, koji nije doveo do promjena.

## Pražnjenje želuca

Tirzepatid odgađa pražnjenje želuca, što može usporiti apsorpciju glukoze nakon obroka i dovesti do povoljnog učinka na postprandijalnu glikemiju. Odgoda pražnjenja želuca inducirana tirzepatidom smanjuje se tijekom vremena.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### Šećerna bolest tipa 2

Sigurnost i djelotvornost tirzepatida ocjenjivale su se u pet globalnih, randomiziranih, kontroliranih ispitivanja faze 3 (SURPASS 1 - 5) u kojima se kao primarni cilj ocjenjivala regulacija glikemije. U ispitivanjima su bila uključena 6263 liječena bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (4199 bolesnika liječeno je tirzepatidom). Sekundarni ciljevi uključivali su tjelesnu težinu, postotak bolesnika koji su

postigli ciljno smanjenje tjelesne težine, razinu glukoze u serumu natašte (engl. Fasting serum glucose, FSG) i postotak bolesnika koji su postigli ciljni HbA1c. U svih pet ispitivanja faze 3 ocjenjivale su se doze tirzepatida od 5 mg, 10 mg i 15 mg. Svi bolesnici liječeni tirzepatidom započeli su liječenje dozom od 2,5 mg tijekom 4 tjedna. Zatim se doza tirzepatida povećavala za 2,5 mg svaka 4 tjedna do postizanja dodijeljene doze.

U svim je ispitivanjima liječenje tirzepatidom ostvarilo održana, statistički značajna i klinički važna smanjenja HbA1c u odnosu na početne vrijednosti (primarni cilj) u usporedbi s placebo ili aktivnim kontrolnim lijekom (semaglutid, inzulin degludek i inzulin glargin) u trajanju do 1 godine. U jednom su se ispitivanju ti učinci održali do 2 godine. Ostvarena su i statistički značajna i klinički važna smanjenja tjelesne težine u odnosu na početne vrijednosti. Rezultati iz ispitivanja faze 3 prikazani su u nastavku na temelju podataka prikupljenih tijekom liječenja bez primjene terapije spasa (engl. rescue therapy) u modificiranoj populaciji predviđenoj za liječenje (engl. modified intent-to-treat, mITT), koja je obuhvaćala sve randomizirane bolesnike izložene najmanje 1 dozi ispitivanog liječenja, izuzevši bolesnike koji su prekinuli ispitivano liječenje zbog nehotičnog uključivanja.

### SURPASS-1 - monoterapija

U 40-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, 478 bolesnika kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana dijetom i tjelovježbom, bilo je randomizirano za primanje tirzepatida u dozi od 5 mg, 10 mg ili 15 mg jedanput na tjedan ili placebo. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 54 godine, a 52% njih bili su muškarci. Na početku ispitivanja bolesnici su imali šećernu bolest u srednjem trajanju od 5 godina, dok je srednja vrijednost ITM-a iznosila 32 kg/m<sup>2</sup>.

Tablica 2. SURPASS-1: Rezultati u 40. tjednu

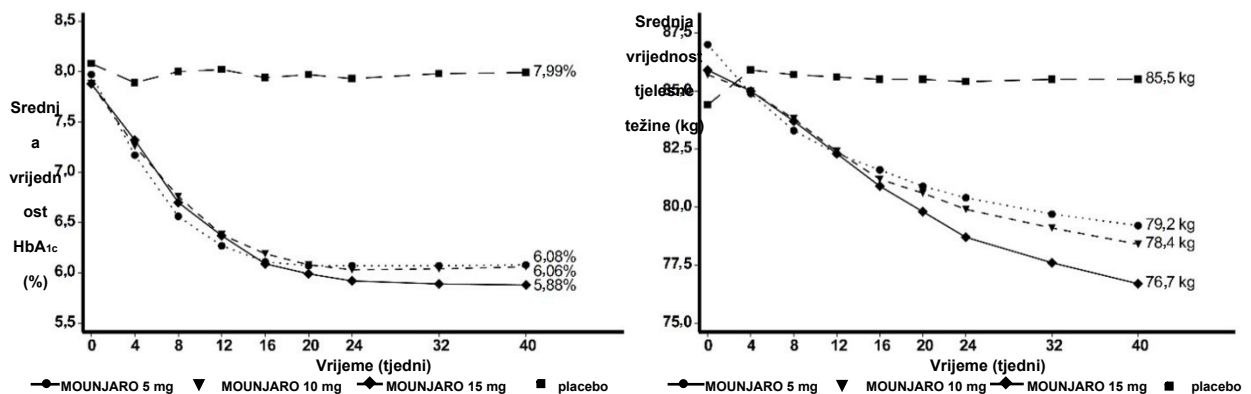
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	placebo
mITT populacija (n)		121	121	120	113
HbA <sub>1c</sub> (%)	Početna vrijednost (srednja)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Promjena od početne vrijednosti	-1,87 <sup>##</sup>	-1,89 <sup>##</sup>	-2,07 <sup>##</sup>	+0,04
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-1,91 <sup>**</sup> [-2,18; -1,63]	-1,93 <sup>**</sup> [-2,21; -1,65]	-2,11 <sup>**</sup> [-2,39; -1,83]	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Početna vrijednost (srednja)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Promjena od početne vrijednosti	-20,4 <sup>##</sup>	-20,7 <sup>##</sup>	-22,7 <sup>##</sup>	+0,4
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-20,8 <sup>**</sup> [-23,9; -17,8]	-21,1 <sup>**</sup> [-24,1; -18,0]	-23,1 <sup>**</sup> [-26,2; -20,0]	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA <sub>1c</sub>	< 7%	86,8 <sup>**</sup>	91,5 <sup>**</sup>	87,9 <sup>**</sup>	19,6
	≤ 6,5%	81,8 <sup>††</sup>	81,4 <sup>††</sup>	86,2 <sup>††</sup>	9,8
	< 5,7%	33,9 <sup>**</sup>	30,5 <sup>**</sup>	51,7 <sup>**</sup>	0,9
Razina glukoze u serumu natašte (mmol/l)	Početna vrijednost (srednja)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Promjena od početne vrijednosti	-2,4 <sup>##</sup>	-2,6 <sup>##</sup>	-2,7 <sup>##</sup>	+0,7 <sup>#</sup>
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-3,13 <sup>**</sup> [-3,71; -2,56]	-3,26 <sup>**</sup> [-3,84; -2,69]	-3,45 <sup>**</sup> [-4,04; -2,86]	-
Razina glukoze u serumu natašte (mg/dl)	Početna vrijednost (srednja)	153,7	152,6	154,6	155,2

	Promjena od početne vrijednosti	-43,6 <sup>##</sup>	-45,9 <sup>##</sup>	-49,3 <sup>##</sup>	+12,9 <sup>#</sup>
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-56,5 <sup>**</sup> [-66,8; -46,1]	-58,8 <sup>**</sup> [-69,2; -48,4]	-62,1 <sup>**</sup> [-72,7; -51,5]	-
Tjelesna težina (kg)	Početna vrijednost (srednja)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Promjena od početne vrijednosti	-7,0 <sup>##</sup>	-7,8 <sup>##</sup>	-9,5 <sup>##</sup>	-0,7
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-6,3 <sup>**</sup> [-7,8; -4,7]	-7,1 <sup>**</sup> [-8,6; -5,5]	-8,8 <sup>**</sup> [-10,3; -7,2]	-
Bolesnici (%) koji su postigli smanjenje tjelesne težine	≥ 5%	66,9 <sup>††</sup>	78,0 <sup>††</sup>	76,7 <sup>††</sup>	14,3
	≥ 10%	30,6 <sup>††</sup>	39,8 <sup>††</sup>	47,4 <sup>††</sup>	0,9
	≥ 15%	13,2 <sup>†</sup>	17,0 <sup>†</sup>	26,7 <sup>†</sup>	0,0

\* p < 0,05; \*\* p < 0,001 za superiornost, prilagođeno za multiplicitet.

† p < 0,05; †† p < 0,001 u odnosu na placebo, nije prilagođeno za multiplicitet.

# p < 0,05; ## p < 0,001 u odnosu na početnu vrijednost, nije prilagođeno za multiplicitet.



Slika 1. Srednje vrijednosti HbA1c (%) i tjelesne težine (kg) od početka ispitivanja do 40. tjedna

### SURPASS-2 - Kombinirana terapija s metforminom

U 40-tjednom, aktivnim lijekom kontroliranom, otvorenom ispitivanju (dvostruko slijepo s obzirom na dodijeljenu dozu tirzepatida), 1879 bolesnika bilo je randomizirano za primanje tirzepatida u dozi od 5 mg, 10 mg ili 15 mg jedanput na tjedan ili semaglutida u dozi od 1 mg jedanput na tjedan, sve u kombinaciji s metforminom. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 57 godina, a 47% njih bili su muškarci. Na početku ispitivanja bolesnici su imali šećernu bolest u srednjem trajanju od 9 godina, dok je srednja vrijednost ITM-a iznosila 34 kg/m<sup>2</sup>.

Tablica 3. SURPASS-2: Rezultati u 40. tjednu

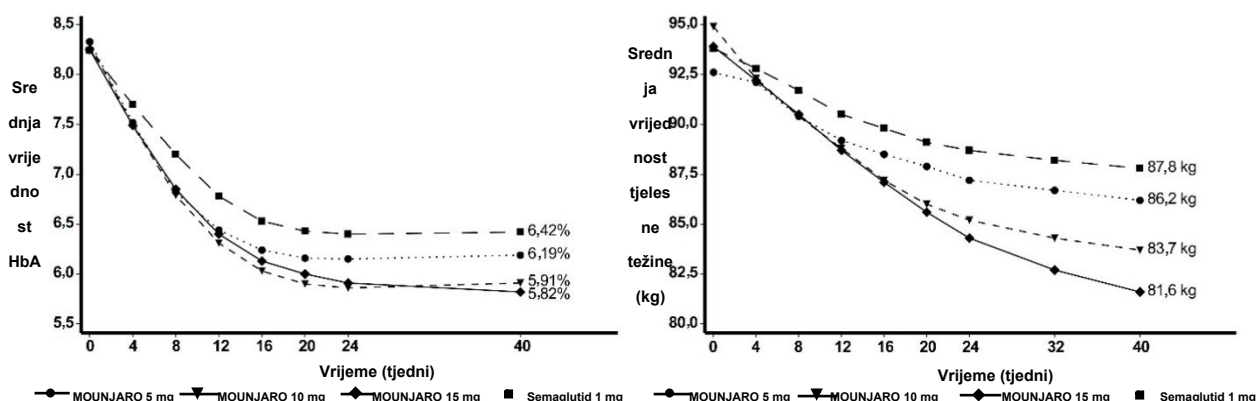
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Semaglutid 1 mg
mITT populacija (n)		470	469	469	468
HbA <sub>1c</sub> (%)	Početna vrijednost (srednja)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Promjena od početne vrijednosti	-2,09 <sup>##</sup>	-2,37 <sup>##</sup>	-2,46 <sup>##</sup>	-1,86 <sup>##</sup>

	Razlika u odnosu na semaglutid [95% CI]	-0,23** [-0,36; -0,10]	-0,51** [-0,64; -0,38]	-0,60** [-0,73; -0,47]	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Početna vrijednost (srednja)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Promjena od početne vrijednosti	-22,8##	-25,9##	-26,9##	-20,3##
	Razlika u odnosu na semaglutid [95% CI]	-2,5** [-3,9; -1,1]	-5,6** [-7,0; -4,1]	-6,6** [-8,0; -5,1]	N/P
Bolesnici (%) koji su postigli HbA <sub>1c</sub>	< 7%	85,5*	88,9**	92,2**	81,1
	≤ 6,5%	74,0†	82,1††	87,1††	66,2
	< 5,7%	29,3††	44,7**	50,9**	19,7
Razina glukoze u serumu natašte (mmol/l)	Početna vrijednost (srednja)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Promjena od početne vrijednosti	-3,11##	-3,42##	-3,52##	-2,70##
	Razlika u odnosu na semaglutid [95% CI]	-0,41† [-0,65; -0,16]	-0,72†† [-0,97; -0,48]	-0,82†† [-1,06; -0,57]	-
Razina glukoze u serumu natašte (mg/dl)	Početna vrijednost (srednja)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Promjena od početne vrijednosti	-56,0##	-61,6##	-63,4##	-48,6##
	Razlika u odnosu na semaglutid [95% CI]	-7,3† [-11,7; -3,0]	-13,0†† [-17,4; -8,6]	-14,7†† [-19,1; -10,3]	-
Tjelesna težina (kg)	Početna vrijednost (srednja)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Promjena od početne vrijednosti	-7,8##	-10,3##	-12,4##	-6,2##
	Razlika u odnosu na semaglutid [95% CI]	-1,7** [-2,6; -0,7]	-4,1** [-5,0; -3,2]	-6,2** [-7,1; -5,3]	-
Bolesnici (%) koji su postigli smanjenje tjelesne težine	≥ 5%	68,6†	82,4††	86,2††	58,4
	≥ 10%	35,8††	52,9††	64,9††	25,3
	≥ 15%	15,2†	27,7††	39,9††	8,7

\* p < 0,05; \*\* p < 0,001 za superiornost, prilagođeno za multiplicitet.

† p < 0,05; †† p < 0,001 u odnosu na semaglutid u dozi od 1 mg, nije prilagođeno za multiplicitet.

# p < 0,05; ## p < 0,001 u odnosu na početnu vrijednost, nije prilagođeno za multiplicitet.



Slika 2. Srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (%) i tjelesne težine (kg) od početka ispitivanja do 40. tjedna

### SURPASS-3 - Kombinirana terapija s metforminom, uz inhibitor SGLT2 ili bez njega

U 52-tjednom, aktivnim lijekom kontroliranom, otvorenom ispitivanju, 1444 bolesnika bila su randomizirana za primanje tirzepatida u dozi od 5 mg, 10 mg ili 15 mg jedanput na tjedan ili inzulina degludek, sve u kombinaciji s metforminom uz inhibitor SGLT2 ili bez njega. Na početku ispitivanja 32% bolesnika primjenjivalo je inhibitor SGLT2. Na početku ispitivanja bolesnici su imali šećernu bolest u srednjem trajanju od 8 godina, srednju vrijednost ITM-a od 34 kg/m<sup>2</sup>, srednju vrijednost dobi od 57 godina, a 56% njih bili su muškarci.

Bolesnici koji su primali inzulin degludek započeli su terapiju dozom od 10 jedinica/dan koja se prilagođavala korištenjem algoritma za postizanje ciljne vrijednosti glukoze u krvi natašte < 5 mmol/l. Srednja doza inzulina degludek u 52. tjednu iznosila je 49 jedinica/dan.

Tablica 4. SURPASS-3: Rezultati u 52. tjednu

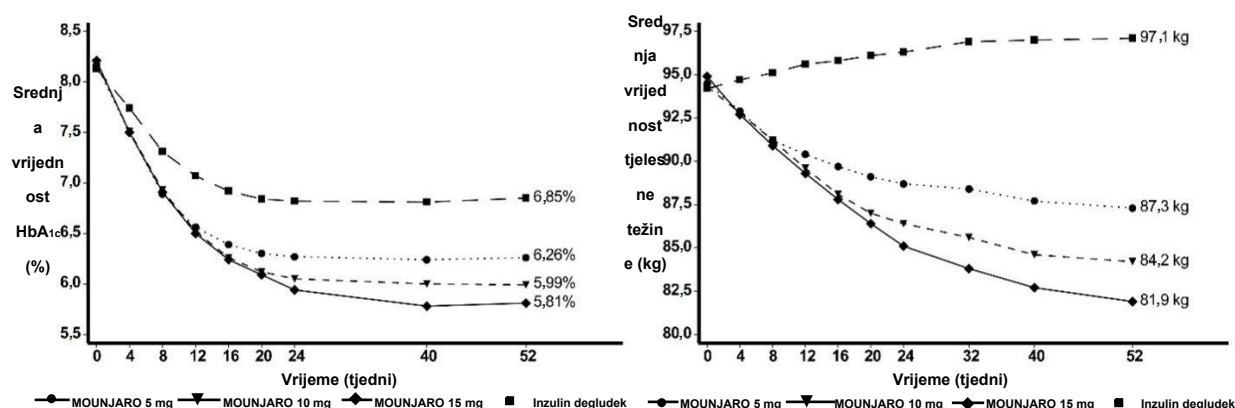
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titirani inzulin degludek
mITT populacija (n)		358	360	358	359
HbA <sub>1c</sub> (%)	Početna vrijednost (srednja)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Promjena od početne vrijednosti	-1,93 <sup>##</sup>	-2,20 <sup>##</sup>	-2,37 <sup>##</sup>	-1,34 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na inzulin degludek [95% CI]	-0,59 <sup>**</sup> [-0,73; -0,45]	-0,86 <sup>**</sup> [-1,00; 0,72]	-1,04 <sup>**</sup> [-1,17; -0,90]	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Početna vrijednost (srednja)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Promjena od početne vrijednosti	-21,1 <sup>##</sup>	-24,0 <sup>##</sup>	-26,0 <sup>##</sup>	-14,6 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na inzulin degludek [95% CI]	-6,4 <sup>**</sup> [-7,9; -4,9]	-9,4 <sup>**</sup> [-10,9; -7,9]	-11,3 <sup>**</sup> [-12,8; -9,8]	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA <sub>1c</sub>	< 7%	82,4 <sup>**</sup>	89,7 <sup>**</sup>	92,6 <sup>**</sup>	61,3
	≤ 6,5%	71,4 <sup>††</sup>	80,3 <sup>††</sup>	85,3 <sup>††</sup>	44,4
	< 5,7%	25,8 <sup>††</sup>	38,6 <sup>††</sup>	48,4 <sup>††</sup>	5,4
Razina glukoze u serumu natašte (mmol/l)	Početna vrijednost (srednja)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Promjena od početne vrijednosti	-2,68 <sup>##</sup>	-3,04 <sup>##</sup>	-3,29 <sup>##</sup>	-3,09 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na inzulin degludek [95% CI]	0,41 <sup>†</sup> [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
Razina glukoze u serumu natašte (mg/dl)	Početna vrijednost (srednja)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Promjena od početne vrijednosti	-48,2 <sup>##</sup>	-54,8 <sup>##</sup>	-59,2 <sup>##</sup>	-55,7 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na inzulin degludek [95% CI]	7,5 <sup>†</sup> [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Tjelesna težina (kg)	Početna vrijednost (srednja)	94,5	94,3	94,9	94,2

	Promjena od početne vrijednosti	-7,5 <sup>##</sup>	-10,7 <sup>##</sup>	-12,9 <sup>##</sup>	+2,3 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na inzulinske vrijednosti [95% CI]	-9,8 <sup>**</sup> [-10,8; -8,8]	-13,0 <sup>**</sup> [-14,0; -11,9]	-15,2 <sup>**</sup> [-16,2; -14,2]	-
Bolesnici (%) koji su postigli smanjenje tjelesne težine	≥ 5%	66,0 <sup>††</sup>	83,7 <sup>††</sup>	87,8 <sup>††</sup>	6,3
	≥ 10%	37,4 <sup>††</sup>	55,7 <sup>††</sup>	69,4 <sup>††</sup>	2,9
	≥ 15%	12,5 <sup>††</sup>	28,3 <sup>††</sup>	42,5 <sup>††</sup>	0,0

\* p < 0,05; \*\* p < 0,001 za superiornost, prilagođeno za multiplicitet.

† p < 0,05; †† p < 0,001 u odnosu na inzulinske vrijednosti, nije prilagođeno za multiplicitet.

# p < 0,05; ## p < 0,001 u odnosu na početnu vrijednost, nije prilagođeno za multiplicitet.



Slika 3. Srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (%) i tjelesne težine (kg) od početka ispitivanja do 52. tjedna

### SURPASS-4 - Kombinirana terapija s 1 - 3 oralna antidijetika: metforminom, sulfonilurejom ili inhibitorom SGLT2

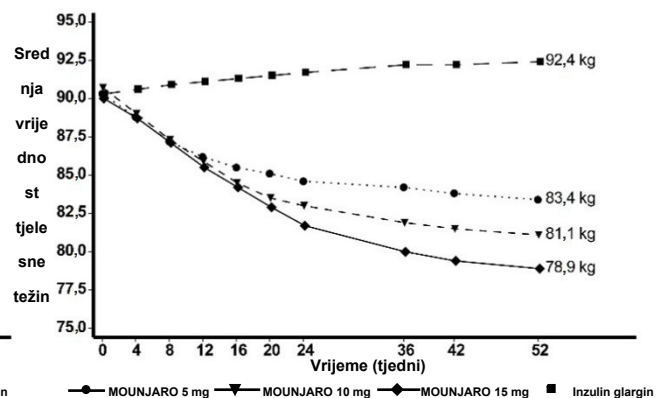
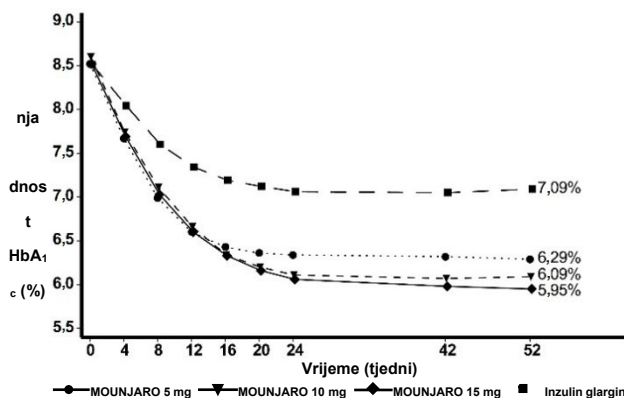
U aktivnim lijekovima kontroliranom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 104 tjedna (primarna mjera ishoda u 52. tjednu), 2002 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom bila su randomizirana za primanje tirzepatida u dozi od 5 mg, 10 mg ili 15 mg jedanput na tjedan ili inzulina glargina jedanput na dan uz osnovno liječenje metforminom (95%) i/ili sulfonilurejama (54%) i/ili inhibitorom SGLT2 (25%). Na početku ispitivanja bolesnici su imali šećernu bolest u srednjem trajanju od 12 godina, srednju vrijednost ITM-a od 33 kg/m<sup>2</sup>, srednju vrijednost dobi od 64 godine, a 63% njih bili su muškarci. Bolesnici liječeni inzulinom glarginom započeli su liječenje dozom od 10 jedinica/dan koja se prilagođavala korištenjem algoritma za postizanje ciljnih vrijednosti glukoze u krvi natašte od < 5,6 mmol/l. Srednja doza inzulina glargina u 52. tjednu iznosila je 44 jedinice/dan.

Tablica 5. SURPASS-4: Rezultati u 52. tjednu

		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	Titrirani inzulini glargin
mITT populacija (n)		328	326	337	998
52 tjedna					
HbA <sub>1c</sub> (%)	Početna vrijednost (srednja)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Promjena od početne vrijednosti	-2,24 <sup>##</sup>	-2,43 <sup>##</sup>	-2,58 <sup>##</sup>	-1,44 <sup>##</sup>

	Razlika u odnosu na inzulini glargin [95% CI]	-0,80** [-0,92; -0,68]	-0,99** [-1,11; -0,87]	-1,14** [-1,26; -1,02]	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Početna vrijednost (srednja)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Promjena od početne vrijednosti	-24,5##	-26,6##	-28,2##	-15,7##
	Razlika u odnosu na inzulini glargin [95% CI]	-8,8** [-10,1; -7,4]	-10,9** [-12,3; -9,6]	-12,5** [-13,8; -11,2]	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA <sub>1c</sub>	< 7%	81,0**	88,2**	90,7**	50,7
	≤ 6,5%	66,0††	76,0††	81,1††	31,7
	< 5,7%	23,0††	32,7††	43,1††	3,4
Razina glukoze u serumu natašte (mmol/l)	Početna vrijednost (srednja)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Promjena od početne vrijednosti	-2,80##	-3,06##	-3,29##	-2,84##
	Razlika u odnosu na inzulini glargin [95% CI]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44†† [-0,71; -0,18]	-
Razina glukoze u serumu natašte (mg/dl)	Početna vrijednost (srednja)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Promjena od početne vrijednosti	-50,4##	-54,9##	-59,3##	-51,4##
	Razlika u odnosu na inzulini glargin [95% CI]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0†† [-12,6; -3,4]	-
Tjelesna težina (kg)	Početna vrijednost (srednja)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Promjena od početne vrijednosti	-7,1##	-9,5##	-11,7##	+1,9##
	Razlika u odnosu na inzulini glargin [95% CI]	-9,0** [-9,8; -8,3]	-11,4** [-12,1; -10,6]	-13,5** [-14,3; -12,8]	-
Bolesnici (%) koji su postigli smanjenje tjelesne težine	≥ 5%	62,9††	77,6††	85,3††	8,0
	≥ 10%	35,9††	53,0††	65,6††	1,5
	≥ 15%	13,8††	24,0††	36,5††	0,5

\* p < 0,05; \*\* p < 0,001 za superiornost, prilagođeno za multiplicitet.



† p < 0,05; †† p < 0,001 u odnosu na inzulini glargin, nije prilagođeno za multiplicitet.

# p < 0,05; ## p < 0,001 u odnosu na početnu vrijednost, nije prilagođeno za multiplicitet.

Sred



Slika 4. Srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (%) i tjelesne težine (kg) od početka ispitivanja do 52. tjednaSURPASS-5- Kombinirana terapija s titriranim bazalnim inzulinom, uz metformin ili bez njega

U 40-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, 475 bolesnika kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana inzulinom glarginom uz metformin ili bez njega bilo je randomizirano za primanje tirzepatida u dozi od 5 mg, 10 mg ili 15 mg jedanput na tjedan ili placebo. Doze inzulina glargina prilagođavale su se korištenjem algoritma za postizanje ciljne vrijednosti glukoze u krvi natašte od < 5,6 mmol/l. Na početku ispitivanja bolesnici su imali šećernu bolest u srednjem trajanju od 13 godina, srednju vrijednost ITM-a od 33 kg/m<sup>2</sup>, srednju vrijednost dobi od 61 godine, a 56% njih bili su muškarci. Ukupni procijenjeni medijan doze inzulina glargina na početku ispitivanja iznosio je 34 jedinice/dan. Medijan doze inzulina glargina u 40. tjednu iznosio je 38 jedinica/dan uz tirzepatid u dozi od 5 mg, 36 jedinica/dan uz tirzepatid u dozi od 10 mg, 29 jedinica/dan uz tirzepatid u dozi od 15 mg odnosno 59 jedinica/dan uz placebo.

Tablica 6. SURPASS-5: Rezultati u 40. tjednu

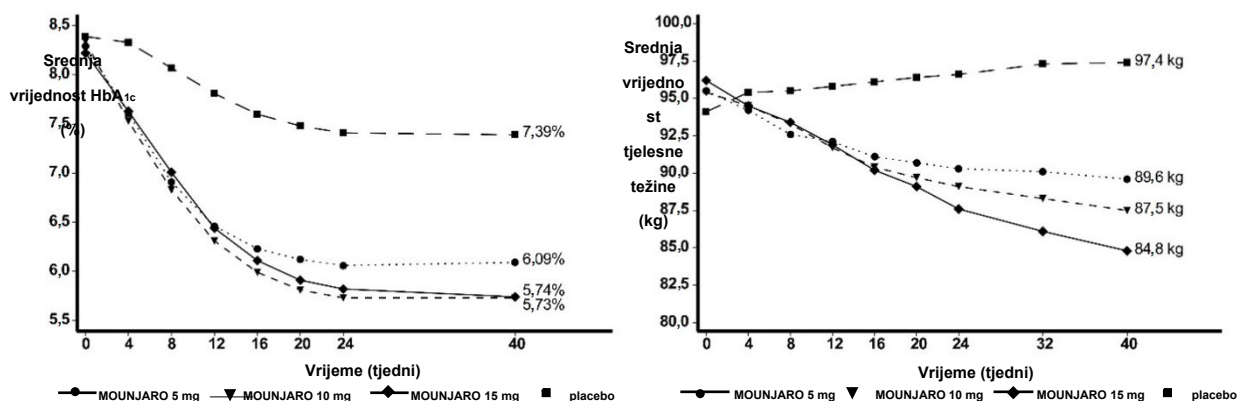
		Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	placebo
mITT populacija (n)		116	118	118	119
HbA <sub>1c</sub> (%)	Početna vrijednost (srednja)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Promjena od početne vrijednosti	-2,23 <sup>##</sup>	-2,59 <sup>##</sup>	-2,59 <sup>##</sup>	-0,93 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-1,30 <sup>**</sup> [-1,52; -1,07]	-1,66 <sup>**</sup> [-1,88; -1,43]	-1,65 <sup>**</sup> [-1,88; -1,43]	-
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	Početna vrijednost (srednja)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Promjena od početne vrijednosti	-24,4 <sup>##</sup>	-28,3 <sup>##</sup>	-28,3 <sup>##</sup>	-10,2 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-14,2 <sup>**</sup> [-16,6; -11,7]	-18,1 <sup>**</sup> [-20,6; -15,7]	-18,1 <sup>**</sup> [-20,5; -15,6]	-
Bolesnici (%) koji su postigli HbA <sub>1c</sub>	< 7%	93,0 <sup>**</sup>	97,4 <sup>**</sup>	94,0 <sup>**</sup>	33,9
	≤ 6,5%	80,0 <sup>††</sup>	94,7 <sup>††</sup>	92,3 <sup>††</sup>	17,0
	< 5,7%	26,1 <sup>††</sup>	47,8 <sup>††</sup>	62,4 <sup>††</sup>	2,5
Razina glukoze u serumu natašte (mmol/l)	Početna vrijednost (srednja)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Promjena od početne vrijednosti	-3,41 <sup>##</sup>	-3,77 <sup>##</sup>	-3,76 <sup>##</sup>	-2,16 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-1,25 <sup>**</sup> [-1,64; -0,86]	-1,61 <sup>**</sup> [-2,00; -1,22]	-1,60 <sup>**</sup> [-1,99; -1,20]	-
Razina glukoze u serumu natašte	Početna vrijednost (srednja)	162,2	162,9	160,4	164,4

(mg/dl)	Promjena od početne vrijednosti	-61,4 <sup>##</sup>	-67,9 <sup>##</sup>	-67,7 <sup>##</sup>	-38,9 <sup>##</sup>
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-22,5 <sup>**</sup> [-29,5; -15,4]	-29,0 <sup>**</sup> [-36,0; -22,0]	-28,8 <sup>**</sup> [-35,9; -21,6]	-
Tjelesna težina (kg)	Početna vrijednost (srednja)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Promjena od početne vrijednosti	-6,2 <sup>##</sup>	-8,2 <sup>##</sup>	-10,9 <sup>##</sup>	+1,7 <sup>#</sup>
	Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-7,8 <sup>**</sup> [-9,4; -6,3]	-9,9 <sup>**</sup> [-11,5; -8,3]	-12,6 <sup>**</sup> [-14,2; -11,0]	-
Bolesnici (%) koji su postigli smanjenje tjelesne težine	≥ 5%	53,9 <sup>††</sup>	64,6 <sup>††</sup>	84,6 <sup>††</sup>	5,9
	≥ 10%	22,6 <sup>††</sup>	46,9 <sup>††</sup>	51,3 <sup>††</sup>	0,9
	≥ 15%	7,0 <sup>†</sup>	26,6 <sup>†</sup>	31,6 <sup>††</sup>	0,0

\* p < 0,05; \*\* p < 0,001 za superiornost, prilagođeno za multiplicitet.

† p < 0,05; †† p < 0,001 u odnosu na placebo, nije prilagođeno za multiplicitet.

# p < 0,05; ## p < 0,001 u odnosu na početnu vrijednost, nije prilagođeno za multiplicitet.



Slika 5. Srednje vrijednosti HbA<sub>1c</sub> (%) i tjelesne težine (kg) od početka ispitivanja do 40. tjedna

### Kontrola tjelesne težine

Djelotvornost i sigurnost tirzepatida u kombinaciji sa smanjenim unosom kalorija i pojačanom tjelesnom aktivnošću za kontrolu tjelesne težine u bolesnika s pretilošću (ITM ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ili prekomjernom tjelesnom težinom (ITM ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> i < 30 kg/m<sup>2</sup>) i najmanje jednim komorbiditetom povezanim s tjelesnom težinom, izuzevši šećernu bolest, ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (SURMOUNT-1).

Liječenje tirzepatidom omogućilo je klinički važno i održano (do 72 tjedna) smanjenje tjelesne težine u odnosu na placebo. Nadalje, u ispitivanju SURMOUNT-1 veći postotak bolesnika postigao je smanjenje tjelesne težine za ≥ 5%, ≥ 10%, ≥ 15% odnosno ≥ 20% uz tirzepatid nego uz placebo.

Djelotvornost i sigurnost tirzepatida za kontrolu tjelesne težine u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 ocjenjivale su se u potpopulaciji bolesnika iz 5 randomiziranih ispitivanja faze 3 (SURPASS-1 do -5) kojima je ITM iznosio ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>. U ta su ispitivanja bila uključena ukupno 5392 bolesnika s ITM-om ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> (njih 3626 bilo je randomizirano za liječenje tirzepatidom). Analize podskupina koje su obuhvatile bolesnike s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom iz ispitivanja SURPASS (86% cjelokupne populacije iz ispitivanja SURPASS-1 do -5) ukazale su na održano smanjenje tjelesne težine (do 52 tjedna) i veći postotak bolesnika koji su postigli ciljano smanjenje tjelesne težine u odnosu na aktivan usporedni lijek/placebo.

## SURMOUNT-1

U 72-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju 2539 odraslih bolesnika s pretilošću (ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ili prekomjernom tjelesnom težinom (ITM  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> i  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) i najmanje jednim komorbiditetom povezanim s tjelesnom težinom, kao što su liječena ili neliječena dislipidemija, hipertenzija, opstruktivna apneja u snu ili kardiovaskularna bolest, bilo je randomizirano za primanje tirzepatida u dozi od 5 mg, 10 mg ili 15 mg jedanput na tjedan ili placebo. Bolesnici liječeni tirzepatidom prva su 4 tjedna primali dozu od 2,5 mg. Ta se doza svaka 4 tjedna povećavala za 2,5 mg, sve dok bolesnici nisu dosegli dozu koja im je dodijeljena. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 45 godina, a njih 67,5% bile su žene. Na početku ispitivanja 40,6% bolesnika imalo je predijabetes. Srednja vrijednost tjelesne težine na početku ispitivanja iznosila je 104,8 kg, a srednja vrijednost ITM-a 38 kg/m<sup>2</sup>.

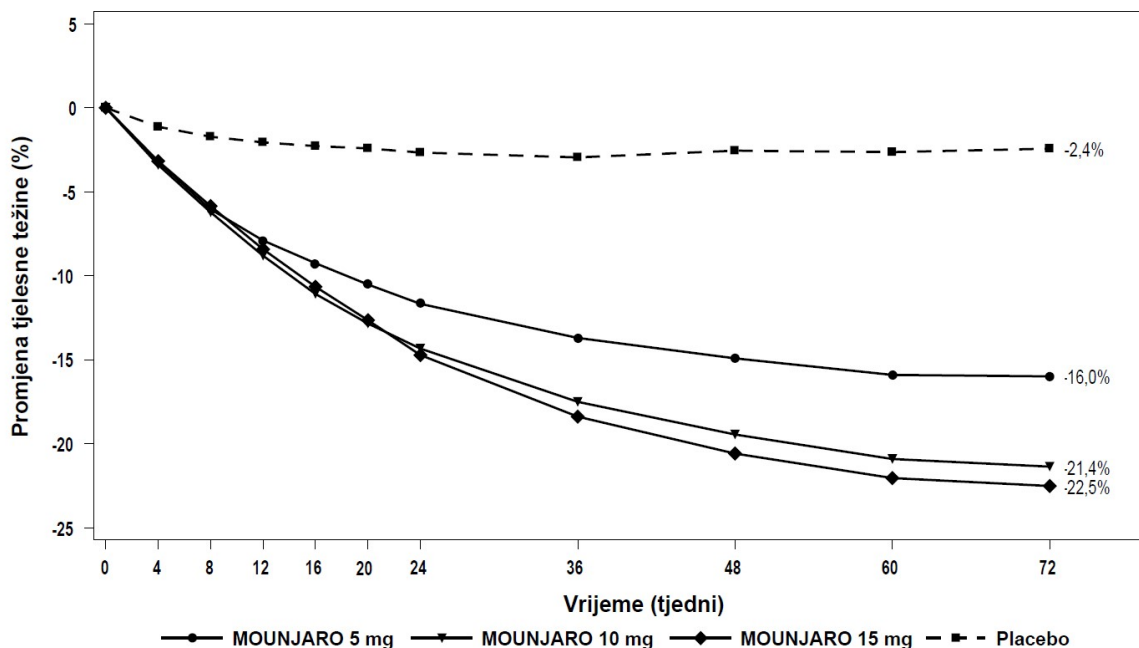
Tablica 7. SURMOUNT-1: Rezultati u 72. tjednu

	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid 15 mg	placebo
mITT populacija (n)	630	636	630	643
Tjelesna težina				
Početna vrijednost (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Promjena (%) od početne vrijednosti	-16,0 <sup>††</sup>	-21,4 <sup>††</sup>	-22,5 <sup>††</sup>	-2,4
Razlika (%) u odnosu na placebo [95% CI]	-13,5 <sup>**</sup> [-14,6; -12,5]	-18,9 <sup>**</sup> [-20,0; -17,8]	-20,1 <sup>**</sup> [-21,2; -19,0]	-
Promjena (kg) od početne vrijednosti	-16,1 <sup>††</sup>	-22,2 <sup>††</sup>	-23,6 <sup>††</sup>	-2,4 <sup>††</sup>
Razlika (kg) u odnosu na placebo [95% CI]	-13,8 <sup>##</sup> [-15,0; -12,6]	-19,8 <sup>##</sup> [-21,0; -18,6]	-21,2 <sup>##</sup> [-22,4; -20,0]	-
Bolesnici (%) koji su postigli smanjenje tjelesne težine				
$\geq 5\%$	89,4 <sup>**</sup>	96,2 <sup>**</sup>	96,3 <sup>**</sup>	27,9
$\geq 10\%$	73,4 <sup>##</sup>	85,9 <sup>**</sup>	90,1 <sup>**</sup>	13,5
$\geq 15\%$	50,2 <sup>##</sup>	73,6 <sup>**</sup>	78,2 <sup>**</sup>	6,0
$\geq 20\%$	31,6 <sup>##</sup>	55,5 <sup>**</sup>	62,9 <sup>**</sup>	1,3
Opseg struka (cm)				
Početna vrijednost	113,2	114,9	114,4	114,0
Promjena od početne vrijednosti	-14,6 <sup>††</sup>	-19,4 <sup>††</sup>	-19,9 <sup>††</sup>	-3,4 <sup>††</sup>
Razlika u odnosu na placebo [95% CI]	-11,2 <sup>##</sup> [-12,3; -10,0]	-16,0 <sup>**</sup> [-17,2; -14,9]	-16,5 <sup>**</sup> [-17,7; -15,4]	-

<sup>††</sup>p < 0,001 u odnosu na početnu vrijednost.

<sup>\*\*</sup>p < 0,001 u odnosu na placebo, prilagođeno za multiplicitet.

<sup>##</sup>p < 0,001 u odnosu na placebo, nije prilagođeno za multiplicitet.



Slika 6. Srednja vrijednost promjene tjelesne težine (%) od početka ispitivanja do 72. tjedna

Prema objedinjenim podacima za doze od 5 mg, 10 mg i 15 mg, tirzepatid je u odnosu na placebo u ispitivanju SURMOUNT-1 značajno poboljšao sistolički krvni tlak (-8,1 mmHg naspram -1,3 mmHg) te vrijednosti triglicerida (-27,6% naspram -6,3%), ne-HDL-kolesterola (-11,3% naspram -1,8%), HDL-kolesterola (7,9% naspram 0,3%) i inzulina natašte (-46,9% naspram -9,7%).

Među bolesnicima u ispitivanju SURMOUNT-1 koji su na početku ispitivanja imali predijabetes (N=1032), 95,3% onih liječenih tirzepatidom ponovno je postiglo normalne glikemijske vrijednosti u 72. tjednu, u usporedbi sa 61,9% onih koji su primali placebo.

### Učinak na tjelesni sastav

Promjene tjelesnog sastava ocjenjivale su se u podispitivanju provedenom u sklopu ispitivanja SURMOUNT-1 primjenom dvoenergijske rendgenske apsorpciometrije (engl. dual energy X-ray absorptiometry, DEXA). Rezultati te ocjene pokazali su da je liječenje tirzepatidom bilo povezano s većim smanjenjem mase masnog tkiva nego mase nemasnog tkiva, što je dovelo do poboljšanja tjelesnog sastava u odnosu na placebo nakon 72 tjedna. Nadalje, to je smanjenje mase ukupnog masnog tkiva bilo praćeno i smanjenjem mase visceralnog masnog tkiva. Navedeni rezultati ukazuju na to da se ukupan gubitak tjelesne težine najvećim dijelom mogao pripisati smanjenju masnog tkiva, uključujući visceralno masno tkivo.

### Poboljšanje tjelesne funkcije

Bolesnici s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom koji nisu imali šećernu bolest i koji su primali tirzepatid pokazali su mala poboljšanja kvalitete života vezane uz zdravlje, uključujući tjelesnu funkciju. Poboljšanja su bila veća u bolesnika liječenih tirzepatidom nego u onih koji su primali placebo. Kvaliteta života vezana uz zdravlje ocjenjivala se verzijom 2 generičkog Kratkog upitnika o zdravlju od 36 pitanja (engl. Short Form-36v2 Health Survey Acute, Version (SF-36v2)).

### Kardiovaskularna procjena

Kardiovaskularni (KV) rizik procijenjen je putem metaanalize podataka prikupljenih u bolesnika s najmanje jednim neovisno potvrđenim velikim kardiovaskularnim štetnim događajem (engl. major adverse cardiac event, MACE). Kompozitna mjera ishoda MACE-4 uključivala je smrt zbog KV uzroka,

infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizaciju zbog nestabilne angine.

U primarnoj metaanalizi registracijskih ispitivanja faze 2 i 3 provedenih u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, kod ukupno 116 bolesnika (tirzepatid: 60 [n=4410]; svi usporedni lijekovi: 56 [n=2169]) zabilježen je najmanje jedan neovisno potvrđen MACE-4 događaj. Rezultati su pokazali da tirzepatid nije povezan s dodatnim rizikom od KV događaja u odnosu na objedinjene usporedne lijekove (HR: 0,81; CI: 0,52 do 1,26).

Provedena je dodatna analiza specifično za ispitivanje SURPASS-4 koje je uključivalo bolesnike s potvrđenom KV bolešću. Kod ukupno 109 bolesnika (tirzepatid: 47 [n=995]; inzulin glargin: 62 [n=1000]) zabilježen je najmanje jedan neovisno potvrđen MACE-4 događaj: rezultati su pokazali da tirzepatid nije povezan s dodatnim rizikom od KV događaja u odnosu na inzulin glargin (HR: 0,74; CI: 0,51 do 1,08).

Nadalje, provedena je i analiza podataka iz ispitivanja SURMOUNT-1. Kod ukupno 14 bolesnika (tirzepatid: 9 [n=1896]; placebo: 5 [n=643]) zabilježen je najmanje jedan neovisno potvrđen MACE događaj: stopa događaja bila je slična u skupini koja je primala placebo i onima koje su primale tirzepatid u dozi od 5 mg i 10 mg, dok u onoj liječenoj tirzepatidom u dozi od 15 mg nije zabilježen nijedan događaj.

#### Krvni tlak

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 provedenima u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, liječenje tirzepatidom dovelo je do srednjeg smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 6 do 9 mmHg odnosno 3 do 4 mmHg. U bolesnika koji su primali placebo, zabilježeno je srednje smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 2 mmHg.

U 72-tjednom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom koji nisu imali šećernu bolest tipa 2, liječenje tirzepatidom dovelo je do srednjeg smanjenja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 7 do 8 mmHg odnosno 5 do 6 mmHg. U bolesnika koji su primali placebo zabilježeno je srednje smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za 1 mmHg.

#### Druge informacije

##### Glukoza u serumu natašte

U ispitivanjima SURPASS-1 do -5 liječenje tirzepatidom dovelo je do značajnih smanjenja razina glukoze u serumu natašte u odnosu na početne vrijednosti (promjene od početka ispitivanja do primarne mjere ishoda iznosile su -2,4 mmol/l do -3,8 mmol/l). Značajna smanjenja vrijednosti glukoze u serumu natašte u odnosu na početne vrijednosti, mogla su se opaziti već nakon 2 tjedna. Daljnja poboljšanja vrijednosti glukoze u serumu natašte zabilježena su do 42. tjedna, nakon čega su te vrijednosti bile održane do kraja najduljeg ispitivanog razdoblja od 104 tjedna.

##### Postprandijalna glukoza

U ispitivanjima SURPASS-1 do -5 liječenje tirzepatidom dovelo je do značajnih smanjenja srednje vrijednosti postprandijalne glukoze 2 sata nakon obroka (srednja vrijednost nakon 3 glavna dnevna obroka) u odnosu na početne vrijednosti (promjena od početka ispitivanja do primarne mjere ishoda: -3,35 mmol/l do -4,85 mmol/l).

##### Trigliceridi

U ispitivanjima SURPASS-1 do -5 tirzepatid u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg snizio je razine triglicerida u serumu za 15 - 19%, 18 - 27%, odnosno 21 - 25%.

U 40-tjednom ispitivanju u kojem se uspoređivao sa semaglutidom u dozi od 1 mg, tirzepatid u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg snizio je razine triglicerida u serumu za 19%, 24%, odnosno 25%, naspram sniženja od 12% uz semaglutid u dozi od 1 mg.

U 72-tjednom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 provedenom u bolesnika s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom koji nisu imali šećernu bolest tipa 2, liječenje tirzepatidom u dozi od 5 mg, 10 mg odnosno 15 mg snizilo je razine triglicerida u serumu za 24%, 27% odnosno 31% u usporedbi sa sniženjem od 6% opaženim uz placebo.

#### Udio bolesnika koji su postigli HbA1c < 5,7% bez klinički značajne hipoglikemije

U 4 ispitivanja u kojima se tirzepatid nije primjenjivao u kombinaciji s bazalnim inzulinom (SURPASS-1 do -4), 93,6% do 100% bolesnika liječenih tirzepatidom, koji su pri posjetu radi ocjene primarne mjere ishoda postigli normalnu glikemiju uz HbA1c < 5,7% ( $\leq 39$  mmol/mol), nije imalo klinički značajnu hipoglikemiju. U ispitivanju SURPASS-5, 85,9% bolesnika liječenih tirzepatidom, koji su postigli HbA1c < 5,7% ( $\leq 39$  mmol/mol), ostvarilo je to bez klinički značajne hipoglikemije.

#### Posebne populacije

Na djelotvornost tirzepatida u liječenju šećerne bolesti tipa 2 nisu utjecali dob, spol, rasa, etničko porijeklo, geografska regija, početni ITM, HbA1c, trajanje šećerne bolesti ni razina oštećenja bubrežne funkcije.

Na djelotvornost tirzepatida u kontroli tjelesne težine nisu utjecali dob, spol, rasa, etničko porijeklo, geografska regija, početni ITM ni prisutnost ili odsutnost predijabetesa.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Mounjaro u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i kontrolu tjelesne težine (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Tirzepatid se sastoji od 39 aminokiselina i ima spojenu C20 dikarboksilnu masnu kiselinu koja omogućuje vezivanje za albumin i produljuje poluvijek.

#### Apsorpcija

Maksimalna koncentracija tirzepatida postiže se od 8 do 72 sata nakon primjene doze. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4 tjedna primjene lijeka jedanput na tjedan. Izloženost tirzepatidu povećava se proporcionalno dozi.

Slične razine izloženosti postignute su kod supkutane primjene tirzepatida u abdomen, bedro ili nadlakticu.

Apsolutna bioraspoloživost supkutano primijenjenog tirzepatida iznosila je 80%.

#### Distribucija

Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije tirzepatida u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 iznosi približno 10,3 l, a u bolesnika s pretilošću 9,7 l.

Tirzepatid se u velikoj mjeri vezuje za albumin u plazmi (99%).

## Biotransformacija

Tirzepatid se metabolizira proteolitičkim cijepanjem peptidne okosnice,  $\beta$  oksidacijom C20 dikarboksilne masne kiseline i hidrolizom amida.

## Eliminacija

Populacijska srednja vrijednost prividnog klirensa tirzepatida iznosi približno 0,06 l/h, a poluvijek eliminacije približno 5 dana, što omogućuje primjenu jedanput na tjedan.

Tirzepatid se eliminira metabolizmom. Metaboliti tirzepatida prvenstveno se izlučuju putem mokraće i fecesa. Tirzepatid u nepromijenjenom obliku nije opažen u mokraći ni fecesu.

## Posebne populacije

### Dob, spol, rasa, etničko porijeklo, tjelesna težina

Dob, spol, rasa, etničko porijeklo i tjelesna težina nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku tirzepatida. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, izloženost tirzepatidu raste sa smanjenjem tjelesne težine; međutim, čini se da učinak tjelesne težine na farmakokinetiku tirzepatida nije klinički značajan.

### Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na farmakokinetiku tirzepatida. Farmakokinetika tirzepatida nakon jedne doze od 5 mg ocjenjivala se u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije (blago, umjereno, teško, završni stadij bubrežne bolesti) u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom te nisu opažene klinički značajne razlike. Isto je utvrđeno i kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i istodobnim oštećenjem bubrežne funkcije na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja.

### Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje jetrene funkcije ne utječe na farmakokinetiku tirzepatida. Farmakokinetika tirzepatida nakon jedne doze od 5 mg ocjenjivala se u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije (blago, umjereno, teško) u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom te nisu opažene klinički značajne razlike.

### Pedijatrijska populacija

Tirzepatid se nije ispitivao u pedijatrijskih bolesnika.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Provedeno je dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti tirzepatida primijenjenog supkutanom injekcijom dvaput na tjedan mužjacima i ženkama štakora u dozama od 0,15, 0,50 odnosno 1,5 mg/kg (0,12, 0,36 odnosno 1,02 puta većima od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC a). Tirzepatid je uzrokovao povećanje broja tumora C stanica štitnjače (adenoma i karcinoma) pri svim dozama u usporedbi s kontrolnim životinjama. Značaj ovih nalaza za ljude nije poznat.

U 6 mjesečnom ispitivanju kancerogenosti na rasH2 transgeničnim miševima, tirzepatid u dozi od 1, 3 odnosno 10 mg/kg primijenjen supkutanom injekcijom dvaput na tjedan nije doveo do povećanja incidencije hiperplazije ili neoplazije C stanica štitnjače ni pri jednoj dozi.

Ispitivanja tirzepatida na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na plodnost.

U ispitivanjima reprodukcije na životinjama, tirzepatid je uzrokovao smanjen rast ploda i deformacije ploda pri razinama izloženosti manjima od onih koje se postižu primjenom maksimalne preporučene doze za ljude na temelju AUC a. U štakora je opažena povećana incidencija vanjskih, visceralnih i koštanih malformacija te varijacija u visceralnom i koštanom razvoju. U štakora i kunića opažen je smanjen rast ploda. Svi učinci na razvoj javili su se pri dozama koje su bile toksične za majku.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat  
natrijev klorid koncentrirana kloridna kiselina i natrijev hidroksid (za podešavanje pH) voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Mounjaro se može čuvati izvan hladnjaka do ukupno 21 dan na temperaturi koja ne smije biti viša od 30°C, nakon čega napunjenu brizgalicu ili bočicu treba baciti.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla s čepom i zaštitnim zatvaračem.

Jedna bočica sadrži 0,5 ml otopine.

Veličine pakiranja od 1 bočice i 4 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Upute za uporabu

Prije primjene, lijek Mounjaro je potrebno vizualno pregledati, a u slučaju prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje mora se baciti.

Lijek Mounjaro koji je bio zamrznut ne smije se primijeniti.

Bočica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Upute za injiciranje lijeka Mounjaro iz bočice u uputi o lijeku moraju se pažljivo slijediti.



## Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### 6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept.

### 7. PROIZVOĐAČ

Eli Lilly Export S.A.  
Chemin des Coquelicots 16, Vernier-Geneva,  
Švicarska PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA  
Eli Lilly Italia S.p.A. V.  
Gramsci, 731-733  
Sesto Fiorentino 50019  
Italija

### NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Eli Lilly B-H d.o.o.  
Azize Šaćirbegović 1,  
71000 Sarajevo

### 8. DATUM I BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mounjaro 2,5 mg otopina za injekciju u bočici, 1 bočica: 04-07.3-1-12821/23 od 01.04.2024. godine  
Mounjaro 2,5 mg otopina za injekciju u bočici, 4 bočice: 04-07.3-1-12822/23 od 01.04.2024. godine

Mounjaro 5 mg otopina za injekciju u bočici, 1 bočica: 04-07.3-1-12823/23 od 01.04.2024. godine  
Mounjaro 5 mg otopina za injekciju u bočici, 4 bočice: 04-07.3-1-12824/23 od 01.04.2024. godine

Mounjaro 7,5 mg otopina za injekciju u bočici, 1 bočica: 04-07.3-1-12825/23 od 01.04.2024. godine  
Mounjaro 7,5 mg otopina za injekciju u bočici, 4 bočice: 04-07.3-1-12826/23 od 01.04.2024. godine

Mounjaro 10 mg otopina za injekciju u bočici, 1 bočica: 04-07.3-1-12827/23 od 01.04.2024. godine  
Mounjaro 10 mg otopina za injekciju u bočici, 4 bočice: 04-07.3-1-12828/23 od 01.04.2024. godine

Mounjaro 12,5 mg otopina za injekciju u bočici, 1 bočica: 04-07.3-1-12829/23 od 01.04.2024. godine  
Mounjaro 12,5 mg otopina za injekciju u bočici, 4 bočice: 04-07.3-1-12830/23 od 01.04.2024. godine

Mounjaro 15 mg otopina za injekciju u bočici, 1 bočica: 04-07.3-1-12831/23 od 01.04.2024. godine  
Mounjaro 15 mg otopina za injekciju u bočici, 4 bočice: 04-07.3-1-12832/23 od 01.04.2024. godine